FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1887-88 N° 86

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PRINCIPAUX ALCALOÏDES DE L'OPIUM

Étude des rapports entre leur mode de composition et leurs propriétés physiologiques spéciales.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 JUILLET 1888

PAR

Jean-Marie-Léonce ESCOUBÈS

Né à Riscle (Gers), le 9 mai 1860.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DE FLEURY,	professeur,	*président.*
ORÉ,	professeur,	*juges.*
PIÉCHAUD,	agrégé,	
ARNOZAN,	agrégé,	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX
Imprimerie Vve Cadoret
17 — RUE MONTMÉJAN — 17

1888

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1887-88 N° 86

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PRINCIPAUX ALCALOÏDES DE L'OPIUM

Étude des rapports entre leur mode de composition et leurs propriétés physiologiques spéciales.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 JUILLET 1888

PAR

Jean-Marie-Léonce ESCOUBÈS

Né à Riscle (Gers), le 9 mai 1860.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. De FLEURY,	professeur,	*président.*
ORÉ,	professeur,	*juges.*
PIÉCHAUD,	agrégé,	
ARNOZAN,	agrégé,	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Vve Cadoret
17 — Rue Montméjan — 17

1888

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen. | M. DENUCÉ... Doyen honoraire.

PROFESSEURS :

MM. DENUCÉ..... } Professeurs honoraires.
MICÉ..... }

Anatomie	MM. BOUCHARD.
Physiologie	ORÉ.
Physique	MERGET.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Pathologie interne	DUPUY
Pathologie externe	AZAM.
Anatomie pathologique	COYNE.
Histologie et Anatomie générale	VIAULT.
Médecine opératoire	MASSE.
Pharmacie	FIGUIER
Thérapeutique	DE FLEURY.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Médecine expérimentale	JOLYET.
Matière médicale	PERRENS.
Clinique médicale	PICOT.
	PITRES.
Clinique chirurgicale	DEMONS.
	LANELONGUE.
Clinique obstétricale	MOUSSOUS.
Clinique ophtalmologique	BADAL.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE

Pathologie interne et Médecine légale	ARNOZAN.
	RONDOT.
	ARTIGALAS.
	MOUSSOUS.
	DUBREUILH.

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe	BOURSIER.
	PIECHAUD.
	LAGRANGE.
	POUSSON.
Accouchements	DENUCÉ.
	LEFOUR.

SECTION DES SCIENCESANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie et Physiologie. { MM. PLANTEAU. / FERRÉ. } | Histoire naturelle..... M. NABIAS.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Physique	MM. BERGONIE.
Chimie et Toxicologie	DENIGÈS.
Pharmacie	CARLES.

CLINIQUES ANNEXES

Clin. méd. des enfants.	MM. NÉGRIÉ.	Maladies vénériennes....	MM. VENOT.
Clin. chir. des enfants.	PIÉCHAUD	Maladies mentales.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements..... M. LEFOUR, agrégé. | Chimie..... M. CARLES, agrégé.

Le Secrétaire de la Faculté, LEMAIRE.

« Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les » Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs » et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation. »

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE DOCTEUR DE FLEURY

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Bordeaux
Officier de l'Instruction publique.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549603_0045

INTRODUCTION

Après avoir suivi les excellentes leçons de notre maître vénéré, M. de Fleury, dans son service hospitalier, aussi bien que dans ses cours, nous avons voulu nous inspirer de ses conseils pour entreprendre ce travail inaugural.

C'est sous sa haute direction, que nous avons étudié quelques alcaloïdes de l'opium pour établir l'affinité qui existe entre leur constitution chimique et leurs effets physiologiques. Mais tout d'abord nous devons dire que sa bienveillance toute particulière ne s'est pas démentie un seul instant à notre égard, et que c'est sous ses auspices que nous avons établi des expériences tendant à conclure en faveur des idées que nous émettons, idées dont l'honneur en revient à notre excellent maître.

Que M. de Fleury reçoive ici l'expression de notre sincère gratitude.

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES PRINCIPAUX ALCALOIDES DE L'OPIUM

Étude des rapports entre leur mode de composition et leurs propriétés physiologiques spéciales.

CHAPITRE I

ÉTUDE DES RAPPORTS ENTRE LE MODE DE COMPOSITION ET LES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES ALCALOIDES DE L'OPIUM

Les récentes expériences par lesquelles un physiologiste de renom, M. Laborde, semble avoir remis en question l'existence même de la narcéine comme agent utilisable en physiologie et en thérapeutique, nous ont porté à choisir le sujet de cette thèse.

Déjà nous avions été frappé du grand intérêt qu'offre particulièrement à l'observation du médecin l'étude chimico-physiologique d'un certain nombre d'alcaloïdes de l'opium. M. le professeur de Fleury, en reprenant dans son cours de 1887-1888

l'étude générale des alcaloïdes et en insistant sur des points nouveaux touchant le rapport de propriété physiologique spéciale et de composition, nous n'osons pas dire de constitution chimique, nous a définitivement décidé.

Nous n'avons pas tenté de soumettre au contrôle de l'expérience la totalité des alcaloïdes de l'opium, c'eût été une tâche par trop étendue et beaucoup trop au-dessus de nos moyens de recherche. On sait, en effet, qu'on ne compte pas moins de vingt alcaloïdes de l'opium bien définis. Outre la morphine, la codéine, la narcéine, comme stupéfiants, la thébaïne, la papavérine, la narcotine, comme convulsivants; sans parler de l'apomorphine, de l'oxymorphine, de l'opianine, de la porphyroxine depuis longtemps signalées, il y aurait lieu de citer la protopine, la lanthopine, la cryptopine, la laudanosine, la laudanine, l'hydrocotarnine, la codamine, la méconine, la méconidine et la rhédine. Mais aucune propriété physiologique nouvelle nettement caractérisée n'est venue s'ajouter par la découverte de ces produits. Beaucoup d'ailleurs résultent des manipulations de laboratoire plutôt qu'ils ne sont des extractifs naturels. Dans tous les cas, la propriété de provoquer chez les animaux, aussi bien à sang froid qu'à sang chaud, la somnolence et l'ivresse; celle non moins caractérisée de déterminer des convulsions; enfin, l'aptitude plus générale à produire principalement chez les mammifères en même temps que le rétrécissement du champ visuel des effets anexosmotiques ou de constipation résument bien tout ce qu'il nous importe de connaître touchant l'action physiologique de ces produits.

Lorsque nous avons comparé les résultats des expériences fournies par Claude Bernard d'une part, et par Rabuteau de l'autre, concernant les propriétés différentielles sur l'homme et sur les animaux des principaux alcaloïdes en question, nous

avons dû constater quelques contradictions, tout au moins apparentes, qui redoublaient l'intérêt de nos recherches personnelles. Ainsi Claude Bernard qui n'a expérimenté que sur les animaux à sang chaud donne à la narcéine le premier rang parmi les soporifiques, puis viennent la morphine et la codéine. Rabuteau, observant sur l'homme, place la morphine comme le premier hynoptique, donnant le second rang à la narcéine et le troisième à la codéine. On verra plus loin les résultats obtenus par nous.

Le plus ou moins d'accentuation de la propriété d'ivresse narcotisante tient en partie à l'idiosyncrasie du sujet, en partie et surtout à l'habitude. Une propriété beaucoup plus stable, distincte quoique voisine de la narcose, et complètement utitisée en médecine est la propriété analgésiante. A ce point de vue encore si l'on en croit Rabuteau, la morphine tiendrait la tête, puis viendrait la narcéine.

En ce qui concerne l'action convulsivante, les expérimentateurs sont en quelque sorte universellement d'accord pour assigner à la thébaïne le premier rang. La papavérine vient en second lieu et la narcotine, surtout d'après les observations de Claude Bernard, occuperait la troisième place. Quand on recherche dans les publications spéciales faites depuis ces quinze dernières années, on voit, tant en Angleterre qu'en Allemagne, étendre singulièrement la propriété convulsivante à ce point que quelques-uns donneraient à la morphine, à la codéine, voire même à la narcéine, des propriétés qui rendraient ces alcaloïdes tout à fait voisins de la thébaïne et de la papavérine.

Si nous osons citer nos quelques recherches personnelles, si nous nous en rapportons aux affirmations de notre maître qui a repris cette année pour la seconde fois depuis 16 ans des recherches expérimentales à ce sujet, il n'y a pas lieu d'accepter cette opinion, du moins quant à la morphine et à la narcéine.

Pour ce qui est de la codéine, il conviendrait de reconnaître que sur les animaux à sang froid, la grenouille par exemple, la propriété convulsivante s'ajoute à la propriété analgésiante et soporifique.

En rapprochant de ces faits physiologiques l'étude de la constitution ou composition chimique de ces produits, M. le professeur de Fleury fait observer que la codéine n'étant qu'un dérivé méthylé de la morphine, l'addition du noyau C H^2 peut suffire à rendre compte de cette modification. En ce qui concerne la narcéine on remarquera que sa composition, en apparence si différente de la morphine, ne s'en distingue en réalité que par l'addition de C^6 H^{10} O^6 soit un sucre qui aurait perdu deux atomes d'hydrogène.

En Angleterre on s'est occupé d'expérimenter sur le plus grand nombre des alcaloïdes de l'opium et ce qui semble résulter plus particulièrement des travaux de M. Ott serait la généralisation et le report sur presque tous ces alcaloïdes de leur propriété convulsivante. Tout ce que nous avons pu voir de nos quelques recherches et ce que nous avons recueilli de l'enseignement de nos maîtres nous porte à supposer que l'expérimentateur anglais a dû opérer sur des produits impurs. Nous devons ajouter cependant, mais seulement en ce qui concerne les mammifères, que, quel que soit l'alcaloïde de l'opium employé, si l'on élève les doses à des quantités mortelles, la paralysie des centres respiratoires et du muscle cardiaque est toujours précédée de spasmes et de tressaillements qui sont plutôt, à notre sens, l'expression de phénomènes asphyxiques ultimes que l'effet primitif et direct de l'alcaloïde.

Tels sont les faits comparés ou contradictoires qui nous paraissent légitimer les quelques recherches que nous exposons dans ce travail. Le second point de vue auquel nous nous plaçons, et dont l'intérêt, pour être théorique n'en est pas moins réel,

est fourni par des considérations d'ordre à la fois chimique et physiologiqne. Si peu avancées que soient encore les recherches et les découvertes de synthèse en ce qui concerne les alcaloïdes, on est cependant déjà, grâce notamment aux travaux de Berthelot, Wurtz, Grimaux, Gautier, Chastaing, etc.. pour ne parler que de la France, on est, dis-je, en possession de certaines données pouvant fournir une base à des inductions tout au moins rationnelles.

Le principal alcaloïde de l'opium, la morphine, est un dérivé du phénantrène. M. de Gerichten ainsi que Schrœtter se servant de la poudre de zinc pour la distillation de la morphine ont recueilli une petite quantité de pyridine, un peu de triméthylamine, de la phénantrène-quinoline, et surtout du phénantrène. D'autre part, la morphine présente les plus grands rapports avec les phénols comme l'ont très bien prouvé Wright et Matthiessen. (Wurtz, dictionn. de chimie, suppl. fasc. 7. page 1030).

Nous tenons à ce que nos juges veuillent bien ne pas se méprendre sur ces idées théoriques, dégagées de tout contrôle de manipulation, que nous développerons plus bas.

Nous n'ignorons pas que si l'on a constitué dès aujourd'hui par synthèse parfaite un isomère de la morphine, qui est la pipérine (C^{17} H^{19} AZO^3), on n'a pas encore réussi à constituer la morphine. On a seulemont acquis la preuve que la constitution du principal alcaloïde de l'opium est représentée, au point de vue ammoniacal, par une monamine tertiaire, c'est-à-dire dans laquelle l'hydrogène de l'ammoniaque est tout entier remplacé par un radical organique.

Mais au point de vue des idées que nous adoptons et qui représentent, croyons-nous, un point fondamental de l'enseignement de notre maître, la morphine comme tous les alcaloïdes puissants dont la composition a été bien étudiée, cons-

titue essentiellement une unité chimique et physiologique indivise. De telle sorte que tous les éléments qui la constituent y figurent avec leur valeur propre mais solidaires de tous les autres éléments.

Et de même que l'on aurait une très fausse idée des propriétés du chlorure de sodium par l'analyse des propriétés de ses deux constituants, chlore et oxyde de sodium, de même nous ne prétendrons pas juger l'action totale d'un composé quelconque par l'addition des propriétés de ses constituants. Il n'en reste pas moins d'un intérêt primordial de connaître la composition et la structure des noyaux que l'analyse ou la synthèse démontre entrer comme matériaux de l'unité totale.

Ceci dit, nous serons plus à l'aise pour développer notre théorie. Elle peut se résumer d'ailleurs en ces mots très simples : Chacun des quatre éléments qui fournissent la matière des alcaloïdes que nous étudierons, possède un nombre de valences déterminées et connues. On sait, par exemple, que le carbone est tétravalent vis-à-vis de l'hydrogène et que, chaque fois qu'il utilisera une ou 2 de ses valences sur ce dernier corps, il lui reste disponibles 3 ou 2 valences destinées à influencer nécessairement les autres éléments susceptibles de se combiner avec le carbone. De même pour l'oxygène qui est divalent vis-à-vis de l'hydrogène. S'il est satisfait par deux atomes de ce dernier, il constitue de l'eau. Est-il combiné avec un seul de manière à former un oxhydrile ? la valence qui lui reste libre peut influencer un autre élément combinable. On peut raisonner de même pour l'azote, lequel est trivalent vis-à-vis de l'hydrogène et pentevalent vis-à-vis de l'oxygène. Nous ne croyons pas devoir insister davantage sur cette idée qui nous paraît claire.

Les alcaloïdes en général, et ceux de l'opium en particulier, étant de véritables ammoniaques végétales complexes, nous

sommes autorisé, dans nos constitutions de chimie physiologique hypothétique, à les considérer comme tels et à rapprocher de Az la quantité de H nécessaire pour constituer notre ammoniaque sans ignorer pour cela ce que signifie la monamine tertiaire que l'expérience a décelée dans ces alcaloïdes.

Revenons maintenant à la donnée première et expérimentale qui fait procéder la morphine du phénantrène.

Si nous prenons la formule du phénantrène C^{14} H^{10} et que nous suivions la série en nous rappelant que les carbures d'hydrogène se constituent invariablement par échelle ascendante en ajoutant H^2 à C nous avons la série suivante :

C^{14} H^{10}
C^{15} H^{12}
C^{16} H^{14}
C^{17} H^{16}
C^{18} H^{18}
C^{19} H^{20}

et C^{17} est précisément notre chiffre de carbone. D'un autre côté, si nous constituons notre amine par l'addition de AzH^3, nous avons

C^{17} H^{16} AzH^3

En rapprochant maintenant l'oxygène O^3 du phénantrène sérié C^{17} H^{16}, nous obtenons un alcool polyatomique ou un phénol trioxygéné qui, uni à l'amine, nous donne la morphine qui serait un trioxyphénantrol pyridique.

Elle serait donc au point de vue des idées qui ont frappé notre attention dans le développement des leçons de notre professeur, constituée par le quatrième terme ascendant de la série du phénantrène trioxygéné uni à une ammoniaque. Or,

cette ammoniaque, enrobée dans un alphénol, possède pour caractère physiologique la propriété de stupéfier par narcose et par ébriation. Tel est le pivot autour duquel nous paraissent tourner tous les autres alcaloïdes de l'opium.

Si l'on reconnaît, ce qui ne nous paraît pas contestable, que le carbonne ou C rapproché soit de O, soit de Az, peut et doit générer les effets de l'oxyde de carbonne ou ceux d'un poison cyanique, on ne s'étonnera pas que l'introduction de C sans modifications proportionnelles du côté de l'hydrogène puisse donner immédiatement lieu à des phénomènes convulsifs, Az et O restant d'ailleurs sans changements. Tel est notamment le cas de la thébaïne et de la papavérine vis-à-vis de la morphine. En effet, quelle est la formule de la thébaïne ? C^{19} H^{21} AzO^{3}. Or si nous nous en rapportons à la série du phénantrène, nous voyons que la construction normale donne, après C^{17} H^{16}, C^{18} H^{18}, C^{19} H^{20}, mais nous avons ici C^{19} H^{18} AzH^{3}, lorsque nous devrions avoir en ajoutant H^{2} à C, C^{19} H^{20} AzH^{3}. Il nous reste donc un atome de carbone sans emploi et c'est cet atome qui, réagissant sur la totalité des composants du corps, sur O et sur Az, justifie des propriétés convulsivantes de la thébaïne.

Nous pourrions nous livrer à des considérations analogues pour la papavérine qui est C^{21}, H^{21}, AzO^{4}. Présentant un excès plus considérable de carbone elle semblerait être encore plus convulsivante, mais, ici, il y a eu une variation dans l'élément O qui est porté de 3 à 4 ce qui doit changer les conditions toxiques au point de vue des carboxyles.

Nous ne dirons qu'un mot de la codéine aujourd'hui devenue un produit de laboratoire. Elle est seulement constituée par la fixation du dérivé méthylique CH^{2} sur l'alcaloïde primitif qui est la morphine.

Quant à la narcéine, elle existe parfaitement indépendante

de la méconine malgré qu'en paraisse prétendre M. Laborde et il suffit de traiter par l'éther un mélange de méco-narcéine pour séparer cette dernière, car la narcéine est insoluble dans l'éther. Elle semble une morphine adoucie dans ses actions physiologiques, une morphine additionnée en quelque sorte d'un glycoside comme nous avons dit plus haut. M. de Fleury a cru trouver une certaine analogie entre cette constitution complexe de la narcéine et les principes utilisés de la digitale qui présentent accolés ensemble une sorte de sucre comme la digitaléine et un convulsivant comme la digitonine (Schmiedeberg et Husemann, voir Nothnagel et Rossbach, p. 687).

Il semble d'autant plus utile de provoquer de nouvelles recherches sur les alcaloïdes de l'opium dont l'étude est déjà notablement avancée, que la possession de notions complètes au double point de vue de la constitution chimique et des propriétés physiologiques expérimentalement démontrées, aiderait puissamment au vrai progrès de la thérapeutique. Or celle-ci ne sera une science constituée que lorsqu'elle s'appuiera précisément sur l'expérimentation.

M. le professeur de Fleury nous a fait observer que la sériation des principaux alcaloïdes de l'opium d'après leur composition chimique et leur constitution probable répond à des caractères physiologiques également sériés. De telle sorte que, depuis le simple état nauséeux jusqu'aux convulsions tétaniques mortelles, en passant par l'ébriété, la narcose et le simple état de stimulation, il est possible de trouver dans cette série d'alcaloïdes toute une gamme progressive de propriétés physiologiques.

En réalité, répétait souvent notre maître, il n'y a pas deux chimies; c'est-à-dire que les mêmes éléments ne cessent pas d'être caractérisés par les mêmes propriétés fondamentales qu'on les prenne dans les corps dits organiques ou

qu'on les étudie dans les agrégats inorganiques. Ne prenant pour sujet d'étude que les quatre éléments dont les combinaisons forment le pivot principal de la matière organisée à savoir : carbone, hydrogène, azote et oxygène, partout le carbone cristallisé ou amorphe représente le substratum résistant de la matière. Partout C combiné avec O ou O_2 donne dans l'oxyde de carbone ou l'acide carbonique des principes asphyxiants. Partout le même carbone combiné avec H fournit les carbures d'hydrogène et les gaz combustibles qui détiennent le principe des actions anesthésiantes et asphyxiantes. Partout combiné avec l'azote ou pesant sur lui par l'une de ses valences, C fournit des poisons cyaniques. De même pour l'hydrogène. Quel que soit le milieu où on le recueille H_3 saturant Az génère un alcali.

L'oxygène ne perd jamais son caractère de corps comburant et, qu'il constitue des acides ou des oxydes, son *rôle physiologique* dominant est de représenter des propriétés d'incitation et de stimulation. Rapproché de l'azote dans des conditions nécessaires de combinaison, selon que ce dernier prend 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes d'oxygène, nous avons toute la série des composés oxygénés de Az, depuis le protoxyde d'azote, simple stupéfiant jusqu'à l'acide azotique qui est un caustique d'une violence extrême.

Tout en ne perdant jamais de vue que des corps organisés sont des entités indivises et que les travaux de synthèse ou d'analyse permettent d'y retrouver des noyaux, par exemple, d'alcools, d'acides, d'ammoniaques, on ne doit pas oublier que la plus petite molécule isolable de ces corps chimiquement constitués en représente tous les principes. Il n'en est pas moins utile et intéressant à la fois de rechercher l'architecture de ces composés complexes et les merveilles de la synthèse contemporaine dont la France s'enorgueillit de posséder un

des premiers maîtres dans Berthelot mettent suffisamment en évidence le côté pratique de ces recherches.

Nous avons vu que le radical des alcaloïdes de l'opium appartient à la série du phénantrène, nous savons que ces alcaloïdes sont des alcalis végétaux, c'est-à-dire de véritables ammoniaques plus ou moins saturées d'hydrogène. Nous savons de plus que dans la série opiacée il n'y a que des monamines et nous voyons d'autre part le quatrième terme ou O varier selon des gradations remarquablement homologues et qui paraissent répondre d'une façon saisissante à des propriétés physiologiques semblablement graduées.

Prenons pour base constitutive de nos alcaloïdes les deux noyaux invariables dans leur constitution savoir comme carbhydrile C^{17} H^{16} et comme ammoniaque AzH^3. Nous avons d'abord

C^{17} H^{16} AzH^3 O^3 qui est la morphine.

Mais si on chauffe cette dernière de 140° à 150° avec de l'acide chlorhydrique concentré on chasse de cette morphine H^2O. On peut supposer dès lors, en se plaçant au point de vue de la chimie physiologique qui est notre hypothèse, qu'on se trouve en présence d'une ammoniaque incomplète. On a ainsi l'apomorphine. Cet alcaloïde ne peut atteindre physiologiquement jusqu'aux effets de stupéfaction narcotique et d'ivresse analgésiante de la morphine et n'atteint qu'un premier degré de troubles de l'innervation générale caractérisés par l'état nauséeux. Cette action semble porter sur l'excitation spéciale du pneumo-gastrique ou du glosso-pharyngien.

Par contre si on s'élève de O^2 comme dans l'apomorphine à O^4 étant donné d'ailleurs que CH et Az restent invariables on obtient un corps dont la formule brute totale est C^{17} H^{19} AzO^4. C'est ce corps que Schutzenberger a baptisé du nom d'oxymorphine et qu'il a obtenu en faisant réagir l'azotite d'argent sur une solution de chlorydrate de morphine. Or il est admis

et nos propres recherches confirment que si l'oxymorphine exerce une action sur l'économie animale c'est un simple effet stimulant sans narcose ni nausées.

En ce qui concerne la codéine qui possède des propriétés si voisines de la morphine nous ne pouvons y voir qu'un composé méthylique de ce produit, ce que la synthèse de Grimaux a d'ailleurs démontré.

Si nous ajoutons que dans la cryptopine nous avons O^5 dans la formule $C^{20}\ H^{23}\ AzO^5$ et un O^6 dans la rhœadine qui est $C^{21}\ H^{21}\ AzO^6$ et que ces deux alcoloïdes d'après les expériences faites par Ott semblent sans action stupéfiante marquée, nous avons au point de vue de la gradation sériée de l'oxygène l'explication de la gamme décroissante des propriétés stupéfiantes qui seraient en raison inverse de l'augmentation de l'oxygène.

De telle sorte que nous avons :

$C^{17}\ H^{17}\ AzO^2$ Empoisonnement nauséeux.

$C^{17}\ H^{19}\ AzO^3$ Ivresse analgésiante (morphine).

$C^{17}\ H^{19}\ AzO^4$ Stimulation (oxymorphine).

Pour ne pas compliquer l'exposé démonstratif de cette idée nous nous arrêtons à ces trois corps, en faisant remarquer qu'on pourrait par exemple les rapprocher des composés oxygénés du soufre ou de l'azote.

En résumé, si nous partons de ce point expérimental que le phénantrène est le radical carbhydrile de la morphine et si nous faisons pivoter autour de cet alcaloïde primordial ses congénères opiacés, nos formules physiologiques sont les suivantes :

$C^{17}\ H^{16}\ AzH\ O^2$	Apomorphine.
$C^{17}\ H^{16}\ AzH^3\ O^3$	Morphine.
$C^{17}\ H^{16}\ AzH^3\ O^3 + CH^2$	Codéine.
$C^{17}\ H^{16}\ AzH^3\ O^3 + CH^2 + C$	Thébaïne.
$C^{17}\ H^{16}\ AzH^3\ O^4$	Oxymorphine.

Quant à la papavérine qui a le même nombre d'oxygène que l'oxymorphine il nous suffit de faire observer qu'elle possède quatre atomes de carbone de plus, ce qui impliquerait huit atomes d'hydrogène également en plus. Il faudrait que la papavérine s'écrivît

$$C^{21}\ H^{27}\ AzO^{4}$$

pour qu'elle eût des propriétés physiologiques homologues. L'excès de carbone qui lui reste explique comment elle devient convulsivante, tout en présentant une élévation d'oxygène.

Enfin si l'on nous objecte que la narcéine qui possède O^{9} paraît être narcotisante à la manière de la morphine, nous redirons encore ici qu'elle semble doublée d'un sucre qui aurait perdu H^{2} dans la totalité de la composition du corps.

Il nous a paru utile de faire précéder les expériences entreprises sur un aussi modeste terrain que le nôtre de ces considérations générales qui élèvent nécessairement notre sujet par la portée théorique des hypothèses qu'elles contiennent. Que si, d'après les notes recueillies sous l'enseignement de notre maître nous avons rendu ces idées d'une façon incomplète, nous sommes heureux du moins d'en reproduire une faible esquisse qui, tout en servant de base à notre étude, nous permet du même coup de rendre un hommage public au maître aimé qui occupe avec tant d'autorité la chaire de thérapeutique.

CHAPITRE II

ETUDE HISTORIQUE DE CHAQUE ALCALOIDE EN PARTICULIER OBSERVATIONS. CONCLUSIONS.

Apomorphine. (C^{17} H^{17} AzO^2)

Cet alcaloïde qui ne diffère de la morphine que par deux molécules d'eau est un remarquable agent de la médication vomitive, le plus sûr et le plus rapide, l'un des plus puissants, dit Dujardin Beaumetz, F. 16, page 61.

Entrevue par Arppe en 1845 elle fut définitivement connue en 1869 par deux médecins anglais, Mathiesen et Wright, qui, les premiers reconnurent son action vomitive. Cette substance a aussi été étudiée par Max Quehl.

En injections hypodermiques, elle produit le vomissement à dose de 0,002 à 0,005. Introduite dans l'estomac il faut 3 ou 4 centigrammes et chez l'homme de 10 à 18 cent. Si les doses employées en injections sous-cutanées s'élèvent de 0,08 à 0,30 on n'observe plus que de la narcose. Les animaux exécutent des mouvements de manège, l'excitabilité reflexe est amoindrie, et il y a parésie du train postérieur. La pupille est fréquemment dilatée et il se produit de l'anorexie et un abattement général. La mort n'est survenue dans aucun cas (Siebert).

Sur le système nerveux, voici ses effets : 1° elle ne modifie ni les nerfs moteurs, ni les nerfs sensitifs : 2° les vaso-moteurs ne sont pas touchés. Les nerfs périphériques restent intacts, les nerfs accélérateurs du cœur sont excités (Nothnagel et Rossbach). Ce phénomène est peut-être dû à une paralysie des

nerfs modérateurs du cœur. La température tombe peu à peu. Les muscles striés et le muscle cardiaque se paralysent chez la grenouille.

A la suite de l'injection il se produit après les vomissements un sommeil dont la cause a été diversement interprétée. Les uns l'attribuent à l'impureté de l'apomorphine, d'autres à la fatigue amenée par les vomissements.

En thérapeutique, l'apomorphine est donnée à la dose vomitive de 5 à 10 milligr. Sa rapidité d'action la montre indiquée dans les empoisonnements. On l'a employée aussi dans des affections diverses, telles que la diphthérie, la pneumonie, la broncho-pneumonie, etc.

OBSERVATION

Le 9 juin, à 10 heures du matin, nous faisons chez un chien d'assez forte taille une injection d'apomorphine de $0^{gr}015$ milligrammes. Le premier vomissement apparaît deux minutes après l'injection. L'estomac vide son contenu en entier et sans grands efforts apparents. A 10 h. 5 et 10 h. 8, d'autres vomissements surviennent. A ce moment, le chien ne paraît pas agité et courant en liberté ne présente aucun phénomène particulier.

Vers 10 h. 20 le chien fait des efforts plus violents pour vomir et rejette des matières verdâtres, et ces vomissements se répètent assez fréquemment. A 10 h. 25, l'animal commence à montrer une certaine inquiétude et tourne tout autour de la salle où il est mis en expérience. Il est mal assuré sur son train postérieur et il fléchit dans sa course. Vers 11 h. 1/2 le chien tombe dans un profond sommeil.

Morphine

Morphine $C^{17}H^{19}AzO^3 + H^2O$. — Cet alcaloïde a des effets variables chez les animaux. En effet, tandis que nous voyons des chiens, des oiseaux, supporter des doses assez fortes, nous

voyons ces mêmes doses amener chez l'homme des accidents mortels. De plus, chez celui-ci, les effets sont variables avec l'âge.

Les effets de la morphine se produisent plus ou moins vite, suivant le mode d'introduction ; dix à vingt secondes après l'injection veineuse ; cinq à dix minutes après l'injection sous-cutanée ; quinze minutes après l'absorption par la bouche ou l'intestin.

A dose moyenne (un centigramme) elle donne généralement lieu à des phénomènes d'excitation passagère. Chez la grenouille, il se produirait une excitation manifestée par des spasmes tétaniques.

A dose forte (trois centigrammes) la période primitive est plus courte et même nulle et l'on voit succéder une narcose profonde accompagnée souvent de vomissements, d'envies fréquentes d'uriner et de picotements à la peau.

A doses dangereuses (à partir de cinq centigr.), coma, pupilles rétrécies, respiration lente, irrégulière, battements cardiaques faibles et irréguliers ; muscles relâchés et sensibilité réflexe disparue.

A dose mortelle, les symptômes précédents sont de plus en plus profonds, le sang se charge d'acide carbonique et la mort survient soit dans un collapsus profond, soit avec des convulsions.

La morphine a tenté les recherches de nombreux physiologistes et la partie consacrée à cet agent aura forcément une large part, et nous allons passer en revue les différentes opinions émises et consignées dans le dictionnaire de thérapeuque de M. Dujardin-Beaumetz.

D'après Grasset et Amblard (Gaz. hebd. n° 8, 1882) la morphine est convulsivante chez le chien à la dose de 0gr01 à 0gr15 en injection sous-cutanée. Les mouvements convulsifs

se manifestent de 30 à 60 minutes après l'injection. Witkowski les a retrouvés chez la grenouille.

Picard et Rebatel (de Lyon) ont trouvé : 1° un abaissement de la pression artérielle ; 2° un ralentissement des battements du cœur. Pour Picard, l'injection de 7 à 8 centigrammes sous la peau d'un chien le fait vomir et lui donne une selle ou deux, puis l'animal faiblit sur lui-même et s'engourdit. Il sent, il entend et ne sort de sa torpeur dans laquelle il retombe que lorsqu'on porte sur lui une excitation assez vive. Il y a là engourdissement des propriétés nerveuses mais non paralysie. Dans cet état l'animal a la pupille resserrée, le pouls et la respiration ralentis, la température abaissée, les sécrétions rénale et biliaire diminuées. On attribue la cause de ces phénomènes à une parésie du sympathique.

Pour Ch. Richet (*Rev. scientifique*, p. 78, 1886), la morphine qui est le type des poisons cérébraux peut devenir un poison bulbaire, convulsivant et pariésant, c'est une affaire de dose. Ainsi peut-on suivre son action sur les centres corticaux du cerveau (ivresse), sur le bulbe (troubles respiratoires et stomacaux) et enfin sur la moelle (convulsions puis paralysie).

ACTION SUR LES ORGANES ET LES SYSTÈMES

Système nerveux. — La morphine est un stupéfiant du cerveau, mais elle n'abolit pas les réflexes. L'excitation primitive va crescendo puis decrescendo. Puis l'animal revient à lui, en passant par une phase nouvelle d'excitation dite de retour. Witkowski nie l'excitabilité primitive et l'attribue à une rupture d'équilibre des différentes fonctions cérébrales. A signaler aussi le prurit et les éruptions morphiniques (prurigo, urticaire, eczéma). La moelle épinière ne subit l'atteinte de la morphine qu'après le cerveau.

Les nerfs périphériques ne sont frappés que tardivement.

Les nerfs moteurs ont leur excitabilité d'abord augmentée ainsi que Gscheidlen (1869) l'a démontré dans ses expériences sur la grenouille, puis diminuée d'emblée si les doses sont élevées mais jamais dans les deux cas paralysés entièrement.

Système musculaire. — Les muscles ne semblent pas atteints en tant que muscles. Chez la grenouille l'excitabilité des muscles volontaires reste intacte (Gscheidlen).

Action sur la pupille. — La pupille se resserre. Orfila a prétendu le contraire, Nothnagel et Rossbach ont observé le même fait: ce que Harley et Gscheidlen ont attribué à une paralysie de l'oculo-moteur. Vibert dit que l'iris est le manomètre de la morphine.

Action sur la respiration. — La morphine accélère tout d'abord la respiration, puis survient une période de ralentissement, d'irrégularité. La mort produite par cet agent peut être comparée à celle produite par l'alcoolisme ou l'action du froid. Fubini a trouvé que la morphine fait diminuer l'exhalation de l'acide carbonique. Il en serait de même des autres alcaloïdes de l'opium, excepté la thébaïne qui l'augmenterait.

Action sur le cœur et la circulation. — Le cœur subit aussi une accélération primitive, puis arrive une période de ralentissement et d'affaiblissement. Fick a démontré que la morphine agissait directement sur le cœur. Pour von Basch la pression sanguine diminue dans les artères et augmente dans les veines.

Action sur la température.— Elévation initiale, puis abaissement progressif et rapide allant de un à deux degrés.

Action sur les organes de la digestion. — On observe une augmentation de la soif, des nausées, des vomissements. Le sentiment de la faim, les douleurs gastriques disparaissent. La morphine commence par exciter les nerfs de l'intestin pour en arriver ensuite à un abaissement des mouvements peristaltiques et un calme complet.

Pour Nothnagel elle agit sur le splanchnique nerf modérateur de l'intestin et produit la constipation.

Action sur les sécrétions. — La sécrétion sudorale est augmentée et par contre la sécrétion rénale diminuée. On admet aussi que la sécrétion des glandes intestinales est affaiblie.

Action sur la peau. — Généralement il se produit une sensation de chaleur, des démangeaisons et de véritables exanthèmes cutanés.

Sur la nutrition. — La morphine semble ralentir les échanges organiques. On constate un amaigrissement progressif, une perte de poids du sujet, dus en grande partie, au manque d'appétit et peut-être aussi à un accroissement de la désassimilation produit par cet alcaloïde.

En thèse générale c'est un agent de premier ordre pour diminuer l'excitabilité exagérée de l'axe nerveux medullo-encéphalique et des nerfs périphériques. Ses usages découlent de ses effets physiologiques et elle trouve des applications multiples, comme hypnotique, comme analgésique, comme amyosthénique.

OBSERVATION

Le 3 mai, nous faisons à 4 heures du soir une injection hypodermique de 0^m 002 millim. de chlorhydrate de morphine chez une grenouille qui marque en ce moment 120 mouvements respiratoires. A 4 h. 2', la respiration marque 110 avec quelques intermittences; à 4 h. 8', respiration 98 avec 3 intermittences de 2 secondes chacune; à 4 h. 12', les intermittences deviennent plus nombreuses et plus longues, les mouvements respiratoires qui font suite à ces intermittences sont plus fréquents et ont moins d'amplitude. La pupille paraît peu modifiée et plutôt dilatée que rétrécie.

A 4 h. 13', on lui injecte une nouvelle dose de 4 milligrammes. La grenouille tombe dans un état qui rappelle l'ébriété, elle est peu sensible aux excitations, on peut la piquer ou lui pincer fortement la patte sans qu'elle

fasse de violents efforts pour fuir la douleur. Les muscles sont dans un relâchement complet.

A 4 h. 20', on donne les quatre derniers milligrammes du centigramme. Il semble tout d'abord que les mouvements respiratoires sont excités et ont plus d'amplitude. Les globes oculaires ont une saillie appréciable. A 4 h. 40', la respiration marque 78.

A 5 heures, nouvelle injection de 0gr 01 cent. de chlorhydrate de morphine. Les inspirations sont de moins en moins fréquentes mais plus amples et présentent des intermittences qui surviennent à espaces presque réguliers. A 5 h. 15', elles sont de 50. Les pupilles sont encore dilatées, mais peu à peu elles se rétrécissent et prennent une forme presque triangulaire. La grenouille est dans un sommeil profond qui donne l'image de la mort. A ce moment (5 h. 1/2), nous mettons le cœur à nu et nous constatons 35 contractions par minute. Les battements cardiaques sont peu énergiques et irréguliers. Nous n'avons pas un seul instant observé de convulsions.

Conclusion. — La morphine nous paraît être un narcotique de premier ordre mais son pouvoir convulsivant semble exagéré puisque nous n'avons pas vu se produire des convulsions.

Narcéine.

La narcéine fut découverte par Pelletier en 1832. Orfila et Magendie conclurent à l'inactivité de cette substance. Après eux, Cl. Bernard, Laborde, Eulenburg reprirent la question et admirent qu'elle est le premier des alcaloïdes de l'opium par ses propriétés hypnotiques.

Le sommeil narcéique est calme sans excitabilité au bruit que l'on remarque dans la morphine. Les nerfs de sensibilité, quoique émoussés, ne sont pas frappés d'une paralysie appréciable et les animaux présentent des sensations douloureuses lorsque l'on pince leurs extrémités.

Ses effets sur la circulation, la respiration, les mouvements

de l'intestin, les sécrétions intestinale, sudorale, urinaire et bronchique sont semblables à ceux de la morphine quoique moins intenses. Cette conclusion a été attaquée. La diversité des opinions de Cl. Bernard, d'Eulenburg et de Rabuteau d'un côté, de Baxt et Mitchell de l'autre, n'est probablement due qu'au degré plus ou moins grand de pureté de la narcéine. D'où la conclusion de Bardet : qu'elle a présenté pour les uns des effets hypnotiques et pour les autres ne donna jamais de narcose suivant sa composition. A ce propos, il nous paraît utile de reproduire le compte-rendu de la séance de l'Académie de médecine, du 8 mai 1888.

Dans cette séance, M. Laborde rapporte le résultat de ses études expérimentales sur un produit de l'opium présentant les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la narcéine. A ce sujet, il rappelle que, dans le groupe des principes immédiats de l'opium, il y en a un étudié par Cl. Bernard, la narcéine, qui a les propriétés physiologiques de la morphine sans en avoir les inconvénients et les dangers. Il avait obtenu de bons résultats dans la coqueluche avec ce remède. Cependant la narcéine tomba dans l'oubli. Celle dont on s'était servi au début avait été préparée par M. Chalard. Quand la provision en eut été épuisée, on ne put plus en avoir de pareille. Celle qu'on se procurait était absolument insoluble et très-chère.

M. Duquesnel a obtenu un résultat d'un grand intérêt. Par suite de modifications dans les procédés chimiques, il est arrivé à se convaincre qu'on ne peut obtenir de narcéine pure qui ne soit pas insoluble et inactive. Dans les manipulations diverses on obtient une substance qui n'est pas la narcéine pure, mais de la narcéine accompagnée d'alcaloïdes presque inconnus. Grâce à ces derniers, le produit est parfaitement soluble dans l'eau et très actif. On l'obtient toujours identique. MM. Laborde et Duquesnel lui ont donné le nom de *méco-narcéine*.

Chez un chien de 12 kilogr., 0,01 à 0,02 cent. de méco-narcéine, en injection hypodermique, produisent au bout de 10 à 15 minutes un sommeil absolument calme. Le chien conserve après un appétit ordinaire. Au contraire avec la même dose de morphine il se produit de l'hyperexcitabilité et des vomissements. L'innocuité attribuée à la codéine n'est qu'apparente. En effet, il suffit de dépasser de quelques milligrammes la dose supportée pour voir se produire des convulsions. La narcéine n'a ni dangers, ni inconvénients. Elle est algésique plus que la codéine et moins que la morphine.

Elle a une action élective sur les centres excito-moteurs. Le produit proposé par M. Duquesnel a donné d'excellents résultats. Sous son influence, les grandes fonctions sont abaissées. La respiration diminue de fréquence, la pression sanguine est abaissée. On a obtenu des résultats remarquables dans la coqueluche et les bronchites. Chez un diabétique qui avait abusé de la morphine, elle a procuré un sommeil réparateur. Il en a été de même chez des morphiomanes (*Académie de médecine*, séance du 8 mai 1888). Brown-Séquart lui aussi avait administré la narcéine avec succès dans la toux. La difficulté de se procurer de la narcéine pure et sa cherté sont causes de son abandon en thérapeutique et on lui préfère la morphine qui produit à peu près les mêmes effets et à doses plus faibles.

Nous formulons le vœu que le nouveau produit préconisé par MM. Laborde et Duquesnel donne des résultats plus constants et que son identité toujours la même relève de son discrédit la narcéine autrefois si peu fidèle.

Nous avons traité le produit que nous avions entre les mains par la teinture d'iode et l'iode pur qui nous ont donné la coloration bleue. Nous avons aussi essayé de la faire dissoudre dans l'éther et l'insuccès obtenu nous donne à croire que notre produit était pur.

OBSERVATION

Le 15 mai, injection sous cutanée de un centigramme de narcéine chez une grenouille. A ce moment, 4 h. 35, les inspirations sont de 140 à la minute.

A 4 h. 40, la grenouille présente des intermittences très marquées dans la respiration et un myosisme de la pupille. La respiration, très irrégulière, montre de grandes suspensions. Les inspirations sont tantôt régulières et lentes avec amplitudes, tantôt à peine sensibles mais fréquentes dans leurs mouvements d'expansion fibrillaire.

A 4 h. 50, la grenouille semble dormir et présente quelques rares secousses.

Elle est peu excitable au bruit. A 4 h. 55, la patiente s'échappe pour passer par des alternatives de sommeil calme et de réveil et retomber presque aussitôt dans le sommeil.

A 5 heures, nouvelle injection de un centigramme. Immédiatement les inspirations deviennent plus amples et plus profondes et tendent à reprendre une certaine régularité, mais la somnolence s'accuse aussitôt. Elle n'offre pas de convulsions et accuse de la douleur quand on lui pince la patte qu'elle retire.

A 5 h. 8, la grenouille mise en extension s'y maintient avec une faible rigidité, mais sans mouvements réflexes convulsifs.

Après être tombée dans une léthargie simulant la mort, elle présente des mouvements alternés des extrémités antérieures et postérieures, qu'on ne peut qualifier de convulsions et qui ne se reproduisent pas lorsqu'on la pince.

Dans la narcéine il y a comme anesthésie avec résolution et parésie, et, si de petits mouvements se manifestent, ils n'ont aucun caractère de rigidité et de contracture.

Conclusion. — Nous ne pouvons nier que la narcéine ait une action soporifique très marquée et que le peu d'excitabilité au bruit qu'elle procure tendrait à lui faire prendre le premier

rang parmi les autres alcaloïdes de l'opium, à ce point de vue seulement. Nous serions donc sur le point d'admettre les assertions de Claude Bernard à ce sujet.

Codéine.

La codéine fut découverte en 1823 par Robiquet et fut introduite dans la thérapeutique par Barbier, d'Amiens, en 1834. Claude Bernard et Laborde ont démontré que la codéine a une toxicité plus grande que la morphine et qu'à dose semblable elle produisait des convulsions survenant brusquement avec dilatation de la pupille. La mort arrivait dans l'asphyxie, d'où Laborde la considère comme intermédiaire aux groupes des alcaloïdes hypnotiques et à celui des alcaloïdes convulsivants. Chez un lapin une dose de 0,15 cent. est suffisante pour déterminer la mort.

Le sommeil de la codéine est moins profond que celui de la morphine, les animaux répondent plus aisément aux influences extérieures. Cet agent émousse moins la sensibilité que la morphine. Les animaux succombent en présentant des phénomènes de paralysie générale et d'asphyxie.

La codéine serait exhilarante d'après Barbier et modifierait, à petites doses, la vie cérébrale dans le sens de l'épanouissement tandis que Bardet trouve qu'elle n'endord point, mais calme ou plutôt abrutit.

Effets sur la pupille. — Il y a contraction pupillaire primitive, puis mydriase qui serait un signe des effets toxiques de la codéine. Dans la période d'état de l'empoisonnement par les autres alcaloïdes de l'opium, il y a atrésie, ici il y a mydriase. La chaleur organique baisse sous l'action toxique de la codéine, sauf pendant les convulsions. Les sécrétions ne sont pas sensiblement modifiées.

La codéine a été employée en thérapeutique, mais les essais ont donné des résultats inconstants. Bardet dit que c'est un médicament inutile à faible dose et fatigant à dose active. Cependant Schneider continue à la considérer comme un bon hypnotique à la dose de 0,10 à 0 gr. 20 centigr.

Nous avons fait agir sur la codéine de l'acide azotique et nous avons obtenu une coloration jaune nullement teintée en rouge, ce qui nous donne une preuve qu'elle ne contenait pas de morphine qui se colore en rouge sous l'action de cet acide.

Nous avons pu alors expérimenter notre produit car nous avions la certitude qu'il était pur de tout mélange.

OBSERVATION

16 mai, 4 h. 36, injection de un centigramme de codéine chez une grenouille. Respiration 140.

La respiration ne présente pas d'irrégularité et la pupille est rétrécie. A 4 h. 50, la grenouille tombe dans un sommeil à peu près calme, mais est facilement excitable au bruit. La pupille se dilate.

A 5 h. 3, nouvelle injection de un centigramme qui diminue notablement la vitalité, mais n'amène pas d'accidents. A 5 h. 12, 3e injection de un centigramme. A ce moment, la pupille qui avait paru dilatée se contracte. La grenouille est presque insensible.

A 5 h. 25, autre injection de un centigramme. A 5 h. 40, quand on pince les extrémités, on produit des mouvements réflexes et l'on voit survenir des mouvements convulsifs à la suite des pressions exercées sur les extrémités. De 5 h. 40 à 5 h. 50, l'action toxique de la codéine produit une léthargie profonde. Cependant, le narcotisme revêt un caractère d'excitation qui se traduit par une certaine vivacité des mouvements réflexes. Enfin, la grenouille est prise de convulsions au milieu desquelles elle meurt.

Nous-même nous avons pris un soir 10 centigrammes de codéine et nous n'avons pu constater d'effets bien marqués, soit que la dose fût trop faible, soit que le sommeil que nous avons obtenu nous ait empêché de nous ren-

dre compte des symptômes que nous éprouvions. Dans tous les cas, nous pouvons dire qu'à notre réveil, nous n'avions ni lourdeur de tête ni l'abrutissement au réveil qu'on prétend exister dans la morphine. Nous n'avons pas non plus remarqué de troubles dans nos sécrétions.

Conclusion : La codéine est soporifique à un degré moindre que la morphine et la narcéine, mais par contre, elle est plus convulsivante qu'elles.

Narcotine.

La narcotine est bien moins narcotique que la morphine et son nom semble usurpé. Les expériences nombreuses entreprises par Schroff, Frommüller et Rabuteau et qui ont donné des résultats contradictoires sur sa vertu soporifique donnent à penser qu'ils ont employé un produit plus ou moins mêlé à de la morphine.

Comme toxique, la narcotine se place après les autres alcaloïdes de l'opium, comme agent convulsivant elle vient avant la codéine, la morphine et la narcéine, après la thébaïne et la papavérine. Des doses élevées de narcotine donnent en effet lieu à des secousses, des convulsions et finalement à la paralysie et la mort.

Chez l'homme, ni le sommeil, ni la pupille ni les secrétions intestinales ne sont modifiés par cette substance. Elle ne produit ni l'inappétence, ni les nausées ni l'abrutissemént au réveil comme la morphine.

D'après ses essais Bouchut a conclu à l'insuffisance thérapeuthique de cet alcaloïde. Cependant Stewart et O'Schanghnessy auraient guéri à l'aide du chlorhydrate de narcotine des fièvres intermittentes (dans l'Inde) qui s'étaient montrées rebelles au sulfate de quinine. Malheureusement aucune observation n'est venue contrôler leur assertion.

Avant nos expériences nous avons traité la narcotine par l'acide sulfurique concentré qui a donné une coloration jaune. Nous avons ajouté des traces d'acide azotique et nous avons vu se produire une couleur rouge de sang. Ces deux réactions indiquées dans le dictionnaire de chimie de Wurtz nous paraissent conclure en faveur de la pureté de notre produit.

OBSERVATION

Nous avons fait à un chien pesant 18 livres une injection de 4 décigrammes de chlorhydrate de narcotine. Il était 4 heures du soir.

Nous notons quelques bâillements, mais le chien ne semble pas porté au sommeil. Les pupilles ne subissent aucune modification.

La respiration est de 24 à la minute.

A 4 h. 45, les pupilles ont à peine perdu de leur diamètre, la respiration est la même et le patient accuse une légère somnolence qui est bien loin du sommeil que nous avons remarqué avec la morphine et la narcéine. Nous n'avons pas obtenu de convulsions, car la dose était sans doute trop faible.

Le lendemain nous faisons une injection de 6 décigrammes de ce même produit chez un très jeune chat et nous arrivons à produire quelques faibles convulsions.

Conclusion : La narcotine est donc très peu soporifique et n'est convulsivante qu'à doses très élevées.

Papavérine

Elle a été retirée par Merck de l'opium où elle se trouve en assez faible quantité. Elle n'est pas soluble dans l'eau, peu dans l'alcool et est soluble dans le chloroforme. Les sels de cet alcaloïde sont amers comme ceux de la thébaïne ; ils ne sont pas nauséeux.

Elle est moins active que la thébaïne, dit Rabuteau. Il n'a

rien observé après une injection de 15 centigr. chez un lapin et de 25 centig. chez un chien. Il s'était servi de chlorydrate de papavérine. Les battements cardiaques, le diamètre des pupilles restèrent les mêmes ; le système nerveux ne parut affecté en aucune manière.

Elle ne serait pas anexosmotique et cette base d'après Liederdorf et Breslauer loin de produire la constipation la ferait disparaître parfois.

D'après Cl. Bernard, elle ne serait pas soporifique chez les animaux ; elle ne l'est pas non plus chez l'homme.

La papavérine à haute dose produit des convulsions faciles à constater chez la grenouille. Quelques minutes après une injection hypodermique on observe chez ces animaux des convulsions soit spontanées, soit provoquées par une cause légère telle que le simple choc de la table sur laquelle elle repose.

En résumé, la papavérine est peu active chez l'homme à des doses relativement élevées ; mais elle est convulsivante et toxique à haute dose. Elle n'empêche pas les courants exosmotiques dans l'intestin ; elle n'est pas soporifique. mais elle favorise l'action du chloroforme.

Nous avons traité du chlorydrate de papavérine par de l'eau bromée. Il s'est formé un précipité gélatineux qui a persisté en présence d'un excès de réactif (Wurtz dictionnaire de chimie).

OBSERVATION

Le 24 mai, à 3 h. 40, nous faisons chez une grenouille une injection hypodermique de un centigr. de chlorhydrate de papavérine. La respiration est de 104 à la minute.

A 3 h. 45, la respiration n'a pas varié mais les pupilles sont un peu plus rétrécies. A 4 heures, les pupilles sont très rétrécies et la grenouille est tombée dans un profond état de torpeur. On voit se produire des mouve-

ments d'exorbitisme et quelques convulsions très faibles dans les membres supérieurs et inférieurs.

La grenouille est excitable aux bruits et le moindre choc sur la tablette où elle est placée détermine des mouvements chez elle. La sensibilité est intacte et les mouvements réflexes se produisent. Elle présente aussi des contractures énergiques.

A 4 h. 20, de grandes convulsions se produisent, la grenouille agit par bonds et ouvre la bouche à chaque mouvement convulsif comme si l'air venait à lui manquer. Elle meurt au milieu de ces convulsions en présentant des phénomènes d'asphyxie.

Thébaïne

Elle a été découverte dans l'opium par Thibouméry, en 1833, et a été ensuite étudiée au point de vue chimique par Pelletier et Couerbe et plus récemment par Hesse. Elle est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool ordinaire et dans l'éther, soluble dans la benzine et peu soluble dans le chloroforme.

L'action de cette substance a été étudiée successivement par Magendie, Orfila, Cl. Bernard, Müller, Falk. Ce qui résulte de toutes ces recherches, c'est que cette substance est pour les animaux un toxique convulsivant d'une grande puissance. Rabuteau a ajouté à cette donnée qu'elle est moins toxique pour l'homme que pour les animaux.

Les accidents qu'elle détermine chez les animaux consistent en des convulsions violentes pareilles à celles que produit la strychnine. Rabuteau qui a injecté chez un chien de taille moyenne 15 à 20 centigrammes de cette substance, a vu se produire des accidents redoutables avec des convulsions bientôt suivies de mort. Les pupilles n'avaient pas été dilatées, leur diamètre au contraire était légèrement diminué. Il a observé

les mêmes convulsions chez la grenouille et il constate que les doses nécessaires pour déterminer les convulsions amènent la mort, tandis que les quantités de strychnine suffisantes pour produire les accès tétaniques ne sont pas nécessairement mortelles chez les grenouilles qui reviennent peu à peu à l'état normal.

D'après les recherches de Rabuteau, la thébaïne n'est pas anexosmotique; par conséquent, elle ne produit pas la constipation et n'arrête pas la diarrhée.

Elle ne serait pas soporifique. Elle favorise l'action du chloroforme comme certains autres alcaloïdes de l'opium. La thébaïne possède aussi la propriété de faire disparaitre à elle seule la douleur. Rabuteau a exposé le résultat de ses expériences à ce sujet devant la société de biologie, puis dans la gazette hebdomadaire (1872 p. 265). Il a constaté que 1 centigramme de chlorhydrate de thébaïne peut calmer la douleur plus vite et plus longtemps que 1 centigramme de chlorhydrate de morphine.

En résumé : La thébaïne est convulsivante et toxique chez les animaux, mais à des doses plus fortes que celles de la strychnine : elle est peu toxique chez l'homme; elle n'empêche pas les courants exosmotiques de l'intestin; elle n'est pas soporifique, mais elle favorise l'action du chloroforme; elle est analgésique.

La thébaïne donne une coloration rouge carminée lorsqu'elle est traitée par l'acide sulfurique concentré. Nous avons fait cette réaction et nous avons pu nous assurer ainsi de la pureté de notre produit.

OBSERVATION

Le 4 mai, une grenouille pesant 35 grammes reçoit, à 5 heures, une injection hypodermique de 0,005 mill. de thébaïne dissoute dans de l'alcool étendu d'eau. A 5 h. 5, la paupière droite se ferme et l'occlusion de la paupière gauche survient à 5 h. 10, il se produit aussi des mouvements d'exorbitisme. La pupille est contractée.

A 5 h. 12, les convulsions commencent dans les quatre membres; ces convulsions sont tétaniformes. A 5 h. 19, on perçoit des contractions fibrillaires. A 5 h. 30, le cœur, mis à nu, se contracte très régulièrement avec systoles très énergiques et une exagération de kinésie, se rattachant à des convulsions toniques. A 5 h. 40, il donne 42 battements à la minute et ses mouvements sont toujours réguliers.

Le 8 mai, nous faisons une injection de cette même solution chez une nouvelle grenouille, à la dose de 0,01 centigramme; les mêmes phénomènes cités plus haut se reproduisent, mais plus rapidement, et la grenouille succombe au milieu de convulsions tétaniques d'une violence extrême.

Oxymorphine.

Cette base a été produite par M. Schützenberger en employant un mélange en proportions équivalentes d'azotite d'argent et de chlorhydrate de morphine.

Cet alcaloïde se présente sous la forme d'une poudre nacrée qui paraît constituée par de fines aiguilles. Il est complètement insoluble dans l'eau bouillante, dans l'alcool et dans l'éther. L'ammoniaque en grand excès dissout l'oxymorphine fraîchement préparée. En faisant agir sur cette substance l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, on obtient des sels cristallisés peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'alcool et solubles dans l'eau bouillante.

L'oxymorphine ne paraît pas exercer une action bien mar-

quée sur l'économie animale, car 3 décigrammes, administrés à un lapin n'ont produit aucun effet (*Bul. de la Soc. de chir.*, 1865, t. IV, p. 176).

Ce serait donc une simple curiosité de laboratoire, curiosité assez rare, car il nous a fallu de nombreuses démarches pour nous en procurer. M. le professeur agrégé Denigès est heureusement venu à notre secours et c'est grâce à sa bienveillance qui n'a d'égale que sa science, qu'il nous a été donné de pouvoir l'expérimenter. Notre reconnaissance n'est qu'un bien faible hommage que nous lui rendons en ce moment et, nous lui savons beaucoup de gré d'avoir bien voulu préparer lui-même, avec la compétence qui le caractérise, le produit qui nous faisait défaut.

OBSERVATION

Nous avons pris 10 centigrammes d'oxymorphine et voici ce que nous avons constaté à partir de 6 heures du soir :

Pouls, 96.

Respiration, 24.

A 7 heures du soir, les pupilles n'ont pas encore subi de modifications. Pas de tendance au sommeil. Pas de nausées. Nos occupations habituelles ne sont pas troublées un seul instant.

A 8 heures, la température n'a pas varié ; le pouls marque 104 et la respiration 24. Nous ressentons une excitation plus grande que d'habitude et notre sommeil n'est peut-être ni aussi prompt, ni aussi profond, que les jours précédents.

RESUME

Nous avons expliqué ou du moins essayé d'expliquer comment et pourquoi les alcaloïdes de l'opium ont une action déterminée sur l'organisme. D'après nos propres expériences nous pouvons les classer suivant leurs propriétés dans l'ordre suivant.

Nauséeux	*Soporifiques*	*Stimulants*	*Convulsivants*
Apomorphine	Narcéine	Oxymorphine	Thébaïne
	Morphine		Papavérine
	Codéine		Narcotine
	Narcotine		Codéine

Nous savons que notre tâche est bien incomplète, mais nous ne pouvions reprendre une à une les expériences de Claude Bernard, de Rabuteau et beaucoup d'autres, dont les travaux ne souffrent guère de controverse. Nous avons envisagé cette question à un point de vue que nous croyons nouveau et nous avons essayé de rendre la pensée de notre maître, M. le professeur de Fleury. Nous serons heureux d'avoir trouvé des juges bienveillants qui comprendront l'esprit de cette thèse et qui accueilleront ce travail bien modeste avec l'indulgence qu'ils ont toujours professée.

Vu : *Le Doyen,*
A. PITRES.

Vu, bon a imprimer :
Le Président de la thèse,
Dr ARMAND DE FLEURY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 juillet 1888.
Le Recteur,
H. OUVRÉ.

12,689. — Bordeaux, Ve Cadoret, impr., rue Montméjan, 17.